Département de MEDECINE
3eme ANNEE
Biochimie Clinique

UEI 4 : Appareil Digestif

Pr RAAF (nraaf@yahoo.fr)

Année Universitaire 2022/2023

Marqueurs Tumoraux Sériques

Introduction

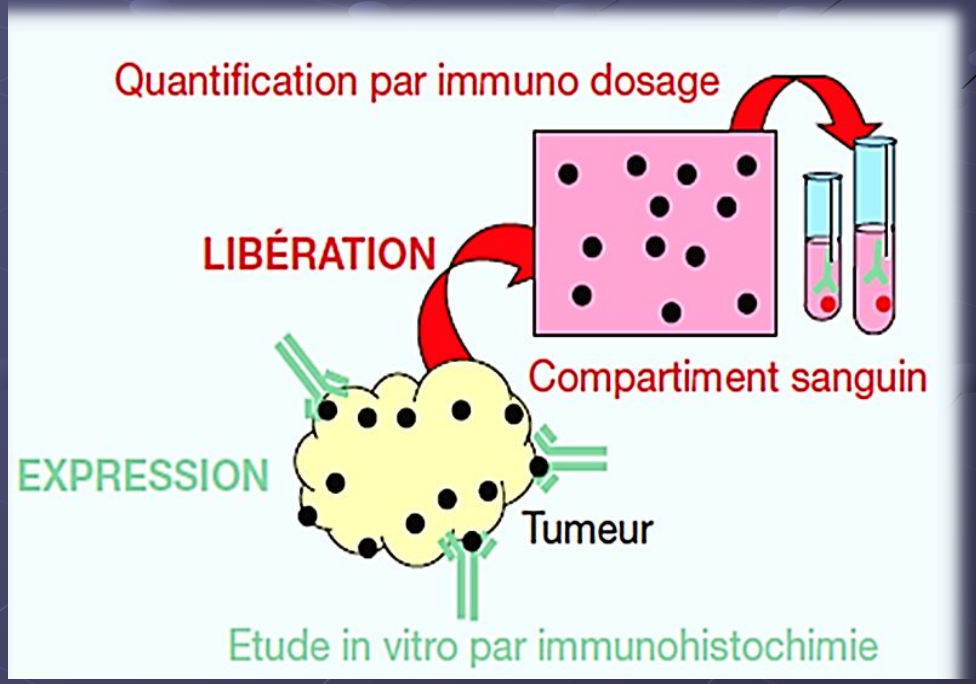
Les marqueurs tumoraux (MT) sériques sont des molécules produites par certaines tumeurs souvent en réactivant des programmes de la vie fœtale. Ces marqueurs ont suscité initialement de grands espoirs notamment en prévention. Malheureusement, leur manque de sensibilité et de spécificité ne leur a pas donné de place importante en oncologie.

En pratique médicale, La prescription des MT est très courante, mais pas toujours appropriée comme le rappelle régulièrement les multiples publications évoquant les limites de leurs utilisations.

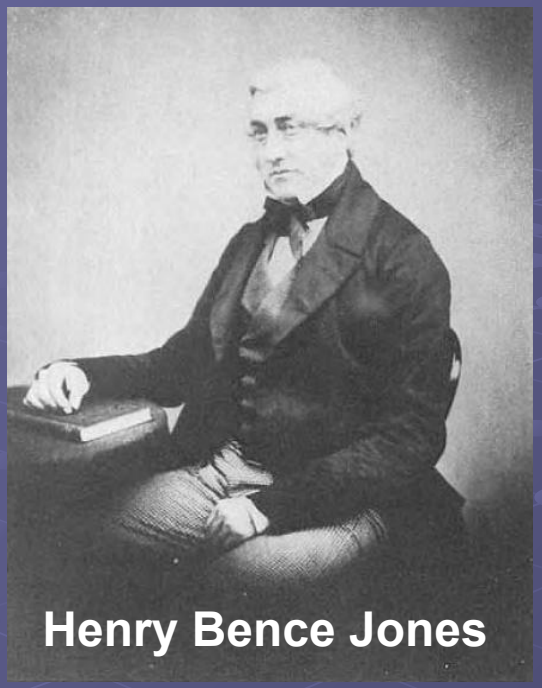
Définition des marqueurs tumoraux

- **Les marqueurs tumoraux sont des molécules biochimiques exprimées par des cellules tumorales ou par d'autres cellules du corps, et libérées dans un liquide de l'organisme** (sang, urine, liquide d'ascite, liquide céphalo-rachidien**…) où leurs concentrations peut être mesurées.**

- **La présence d'une de ces molécules, détectée par différentes approches**, va servir d'indicateur, de **"marqueur" de la tumeur cancéreuse.**



Historique


Henry Bence Jones

En 1848, **Henry Bence Jones** (présence d'une **protéine anormale** dans les urines de patients atteints de **myélome multiple)**

1er marqueur tumoral

Pre-1970s	1970s-1980s	1990s-1980s	2010-on
Bence-Jones protein, PAP, hCG, LDH, CEA	PSA, CA125, ER, PR	CA15-3, CA19-9, Her2/nue	EGFR, BRAF, KRAS, KIT
Immunochemical or enzymatic methods	RIAs/IMAs (manual) Immunohistochemistry	Automated IMAs Recommended protocols	Genetic profiling and sophisticated data analysis

1936: Phosphatases acides

1940: Phosphatases alcalines

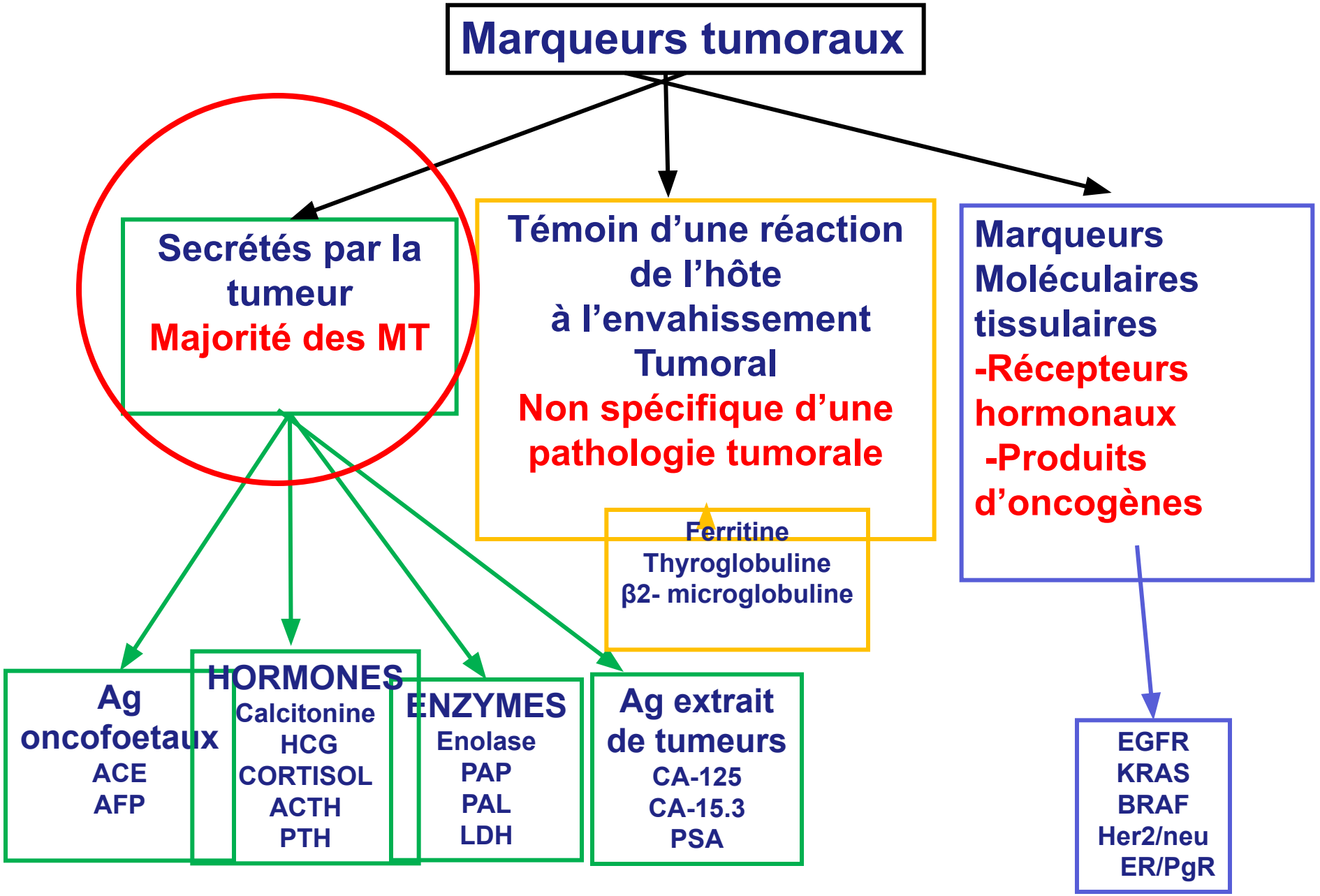
1956: AFP

1965: ACE

1975: Ac monoclonaux

1980: CA125, PSA …

CLASSIFICATION DES MT



Cahier des charges d'un MT plasmatique

Caractéristiques	Remarques
spécifique	Détectable uniquement dans un type de tumeur (produits de cellules cancéreuses).
sensible	Non détectable dans les états physiologiques, pathologiques bénins .
Précoce	Détection de la tumeur avant toute autre méthode.
Niveaux corrélés avec la tumeur	Pour le pronostique . La localisation de la tumeur. Prévoir son évolution, son extension
Durée de ½ vie courte	Pour la mesure fréquente du marqueur .
Test simple, rapide et peu onéreux.	test de dépistage et surveillance des populations à risque.

Le marqueur idéal n'existe pas !!!!!

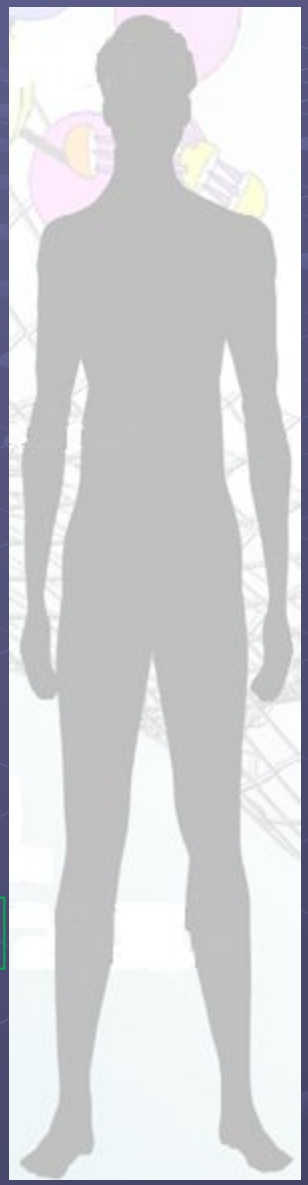
MT plasmatiques

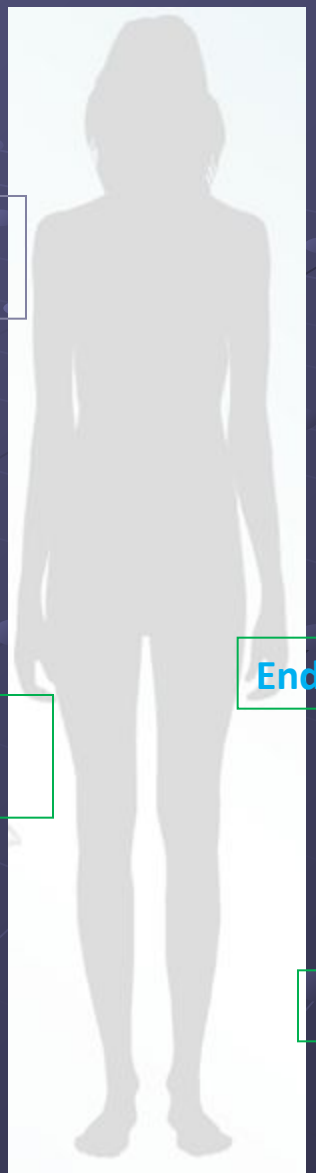
MAIS !!!!!

- En général pas de spécificité d'organe
- Un même marqueur peut être exprimé par différents types de cancers
- En général pas de spécificité tumorale
- Il n'existe pas de marqueurs pour tous les cancers
- Peut être élèves chez des sujets Normaux

- **⇨bien connaître les limites de Prescription et d'intérpretations**

Localisation tissulaire des MT





Thyroide: Tg, TCT

Oesophage: ACE, CA19.9

Poumon: CYFRA.21.1 , NSE,
Plévre: Ac. Hyaluronique

Estomac: CA72.4

Foie: AFP

Pancréas et Voies biliaires:
CA 19.9

Colon: ACE, CA19.9, 5HIAA

Vessie: TPA, BTA

Prostate: PSA

Testicule: béta HCG

Sein: CA15.3

Ovaire:
CA125, HE4

Endomètre : CA125

Placenta:
béta HCG

Col utérin: SCC

Résumé

PATHOLOGIE	TYPE DE MARQUEUR UTILISABLE	FAUX POSITIFS Autres causes provoquant l'augmentation du taux	UTILITE % des cas dans lesquels le taux de marqueur est augmenté
1 - TUMEURS DU CÔLON ET DU RECTUM	ACE	• Tabagisme • Pathologie digestive bénigne • Pathologie pulmonaire bénigne • Insuffisance rénale	50 % 75 % si métastases
	CA 19-9	• Pancréatite • Cholécystite • Cirrhose	48 %
2 - TUMEURS DE L'ESTOMAC ET DU PANCREAS	CA 19-9	• Pancréatite • Cholécystite • Cirrhose	65 % estomac 80 % pancréas
	ACE		10 à 60 % estomac et pancréas
3 - TUMEURS DU SEIN	ACE		12 % sein non métastasique 35 à 40 % sein métastasique
	CA 15-3	• Pathologie hépatique bénigne • Cirrhose • Hépatite	85 % sur sein polymétastasique 55 % métastases pulmonaires 50 % métastases cutanées 10 à 30 % sein non métastasique
4 - TUMEURS DE LA PROSTATE	PSA	• Prostatite • Après toucher rectal quelle que soit la pathologie	10 % stade A 25 % stade B 50 % stade C
	PAP		10-15 % stade C

Résumé

PATHOLOGIE	TYPE DE MARQUEUR UTILISABLE	FAUX POSITIFS Autres causes provoquant l'augmentation du taux	UTILITE % des cas dans lesquels le taux de marqueur est augmenté
5 - TUMEURS DE L'OVAIRE	CA 125	• Cirrhose • Hépatopathies • Pancréatite • Endométriose • Fin de grossesse • Inflammation des séreuses (pleurésie, ascite…)	80-85 %
	ACE		40 % (dans les formes mucineuses uniquement)
6 - TUMEURS DE L'APPAREIL DE REPRODUCTION			
Tumeurs du testicule	AFP	• Pathologie hépatique bénigne	91 % (un seul ou deux marqueurs)
Tumeurs germinales de l'ovaire	βHCG	• Grossesse	
Tumeurs placentaires	βHCG		100 %
7 - TUMEURS BRONCHIQUES PRIMITIVES			
Adénocarcinomes	ACE		30 %
Cancers à petites cellules	NSE	Pathologies bénignes pulmonaires	70 % des cas de cancers anaplasiques à petites cellules
Cancers épidermoïdes	Cyfra 21-1		
	SCC		Intérêt dans le diagnostic histologique
8 - TUMEURS DU FOIE	AFP	• Cirrhose (positif dans 50 % des cas) • Hépatite B (positif dans 50 % des cas)	Taux élevé dans 40 à 90 %

Résumé

PATHOLOGIE	TYPE DE MARQUEUR UTILISABLE	FAUX POSITIFS Autres causes provoquant l'augmentation du taux	UTILITE % des cas dans lesquels le taux de marqueur est augmenté
9 - TUMEURS DE LA THYROIDE Cancer médullaire de la thyroïde	TCT ACE	• Hyperparathyroïdie • Insuffisance rénale	100 %
Epithélioma cellulaire de la thyroïde	Thyroglobuline	• Thyroïdite • Maladie de Basedow • Nodule froid thyroïdien non cancéreux	Intérêt dans la surveillance ++
10 - MYELOME MULTIPLE	Immunoglobulines Beta 2 Microglobulines	• Gammapathie monoclonale bénigne	Environ 90 % des cas mais 10 % de myélomes non sécrétants Intérêt pronostique ++
11 – TUMEURS ORL	Antigène SCC		Intérêt dans la surveillance ++
12 – TUMEURS INFILTRANTES DE LA VESSIE	TPA		Intérêt pronostique ++ Intérêt dans le suivi du traitement et la surveillance ++

Dosage des MT

- Le dosage des MT s'inscrit dans une démarche globale de diagnostic (bilan clinique, radiologique, endoscopique, histologique, biologique):

la prise en charge du cancer est multidisciplinaire

- Grandes disparités inter-techniques
  - ⇨ suivi par la même technique et le même laboratoire

Résultats Non interchangeables !!!!

Interprétation des résultats des MT

- Moment du prélèvement
  - Juste après une chimiothérapie ou chirurgie:
    effet « pointe » (augmentation transitoire par cytolyse tumorale)
    - ex PSA ☐ après toucher rectal, cystoscopie, sondage vésical…
    - ex Thyroglobuline ☐ après palpation de la thyroïde

- Variabilités :

  *Biologiques : PSA : ☐ avec l' Age, Variabilité ethnique

  * Analytiques : lipémie, hémolyse, anticoagulants, conservation

Interprétation des résultats des MT

- Élévations non spécifiques
  - Tumeur bénigne de l'organe considéré
  - Pathologies inflammatoires et/ou infectieuses de l'organe considéré
  - Tabagisme
  - Insuffisances hépatiques/rénales
- En fonction de l'âge :

PSAt corrigée/âge

Mesure corrigée/âge des malades pour:
- augmenter la qualité de la détection chez les malades jeunes,
- diminuer les dosages chez les personnes âgées (dont la prostate a un volume plus important)

PSAt < 2.5 ng /mL	40-50 ans
PSAt < 3.5 ng/mL	50-60 ans
PSAt < 4.5 ng/mL	60-70 ans
PSAt < 6.5 ng/mL	70-80 ans

Oesterling et Coll.
JAMA 1993 / 270, 7, 860-864

Interprétation des résultats des MT

* **Valeur seuil :**Compromis entre la sensibilité et la spécificité

⟶ D'où intérêt de la cinétique du MT :

Chaque patient est son propre témoin et **tout nouveau résultat est interprétée en fonction de:**

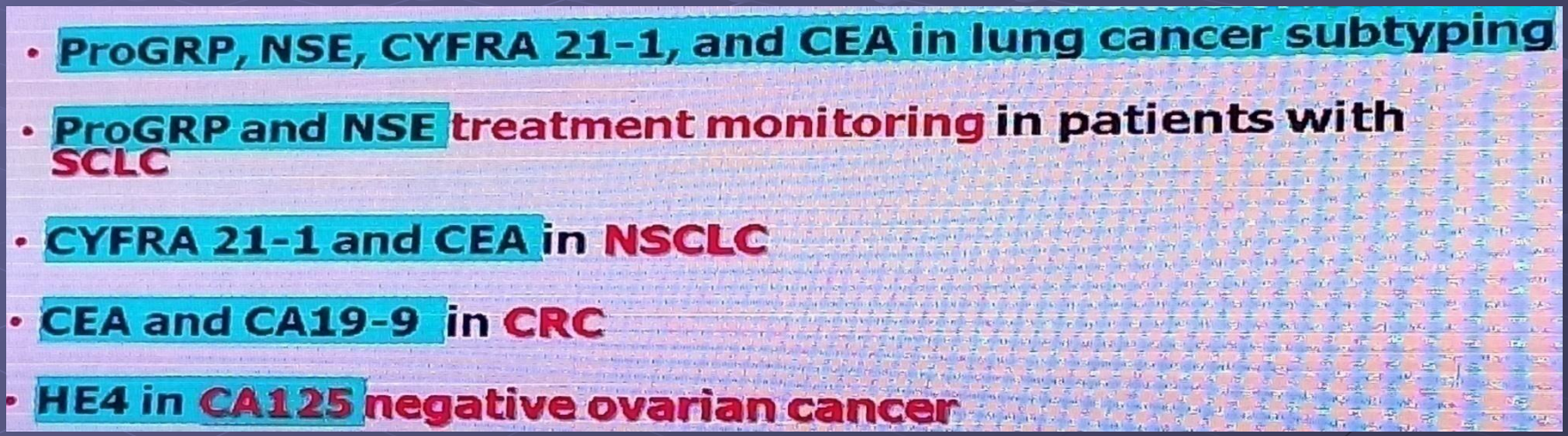
- **la valeur précédente,**
- **La concentration initiale,**
- **La demi-vie apparente,**
- **le Nadir et son délai d'obtention,**
- **le temps de doublement**

(paramètres dynamiques de suivi)

Interprétation des résultats des MT

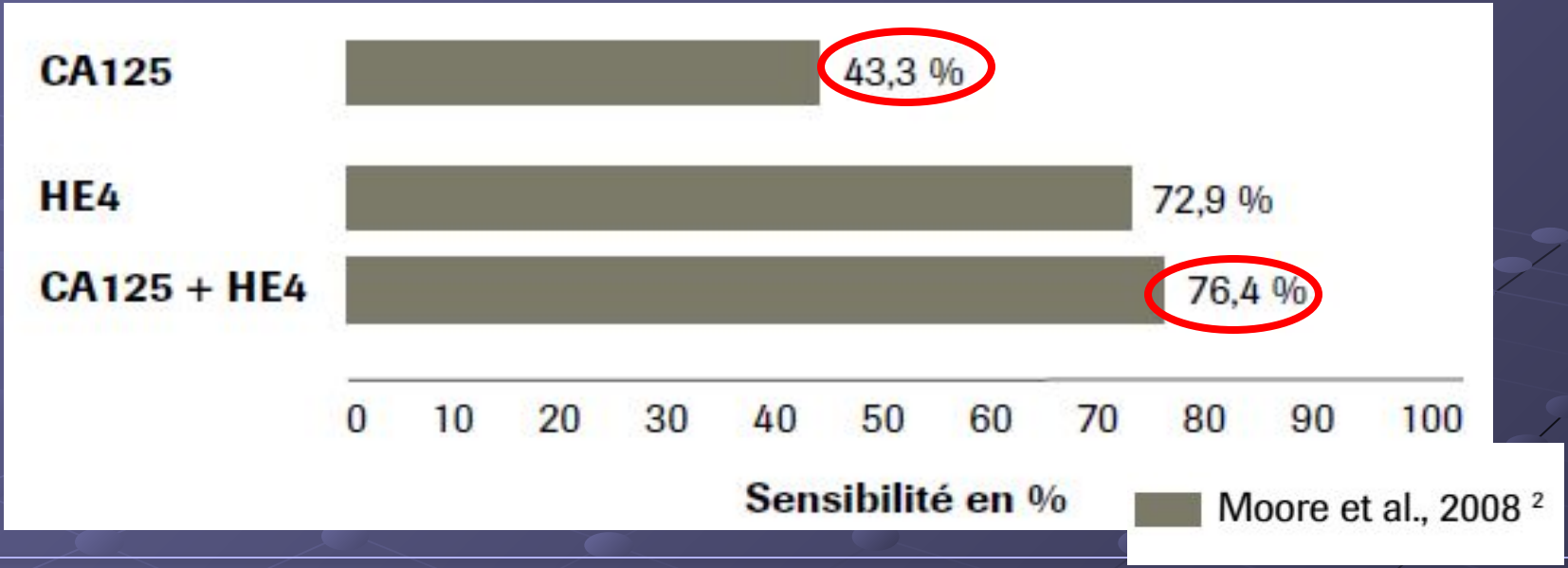
*** Pour augmenter la performance clinique des MT :**

- Combinaisons de 2 voire plusieurs MT



- Associer un examen radiologique (Ultrasonographie dans le Kc ovaire) ou autres (génétique)(MT émergents)

★ Cancer de l'ovaire



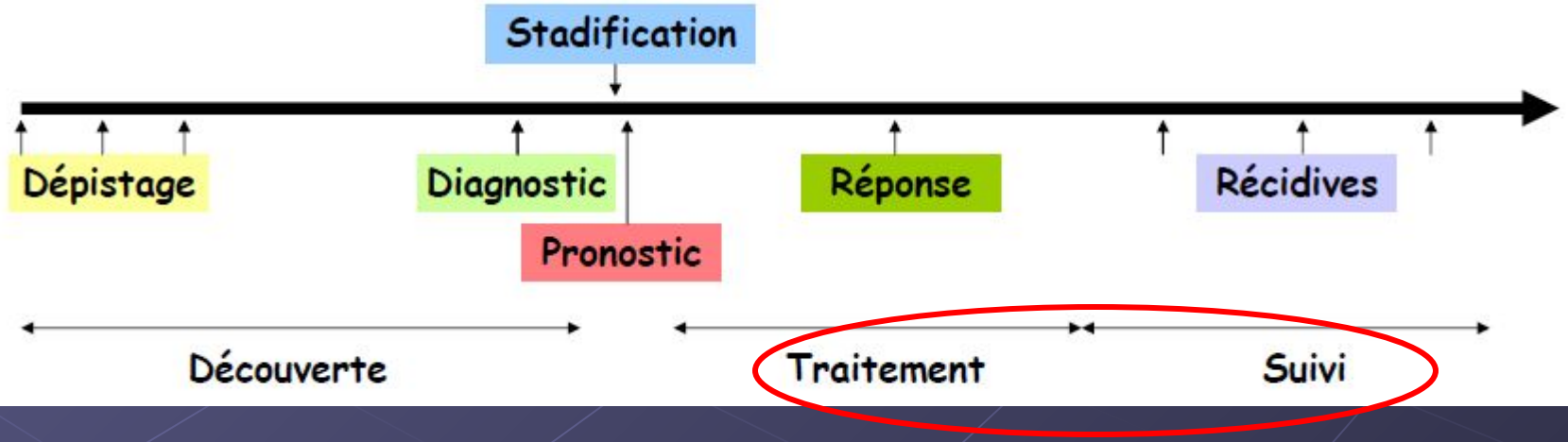
Dépistage du cancer de l'ovaire (famille à risque) :

- **HE4 seul** = sensibilité la plus élevée que celle du CA 125.
- **CA125 et HE4** = sensibilité la plus élevée (76,4 %) = meilleur indicateur de malignité
- **Taux élevé de HE4 + taux de CA125 normal** = présence d'un cancer de l'ovaire (ou cancer de l'endomètre).

Indications des marqueurs tumoraux (MT) dans la pathologie tumorale

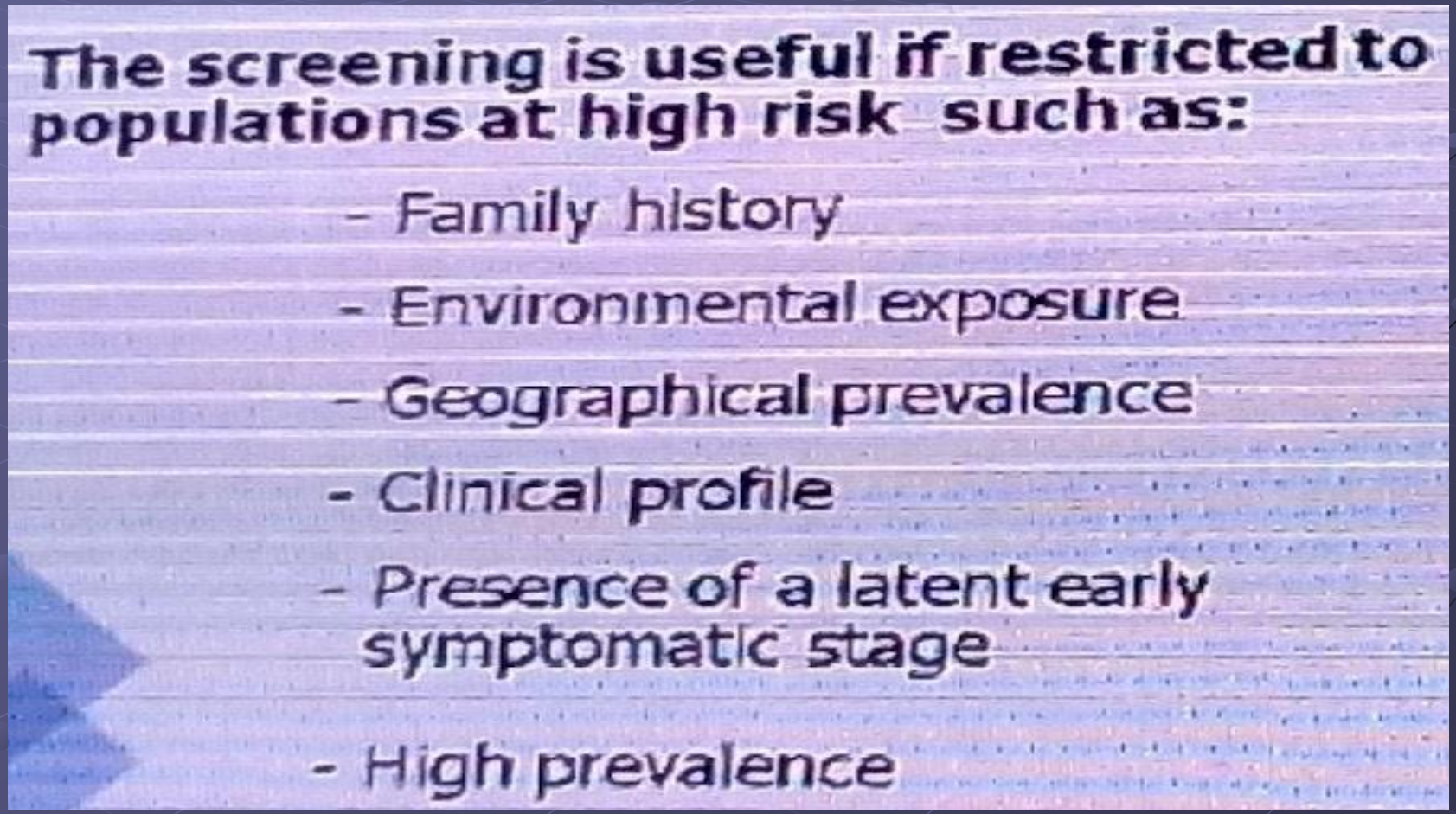
Son intérêt

- dépister une pathologie tumorale,
- diagnostiquer cette pathologie,
- évaluer le degré d'extension
- être un marqueur pronostique de l'évolution
- évaluer la réponse à la thérapie,
- détecter de manière précoce les récidives



Dépistage

Dépistage de masse: aucun MT



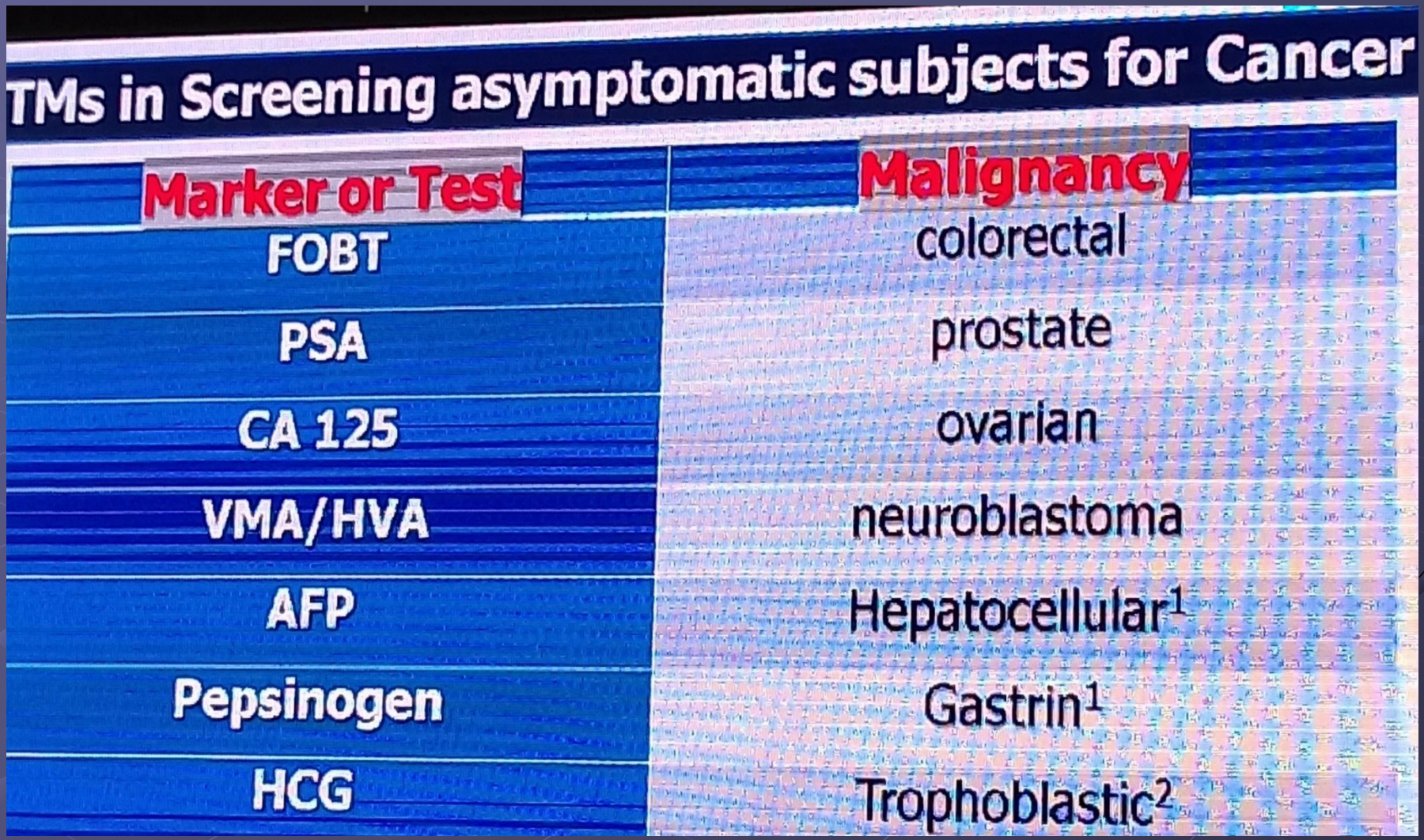
Dépistage

- On ne peut utiliser les marqueurs tumoraux dans la population générale asymptomatique pour le dépistage sauf :
  - Cancer de l'ovaire dans les familles à risque :
    CA 125/HE4
  - Carcinome hépatocellulaire (Cirrhose, porteurs chroniques VHB, VHC): AFP
  - Cancer médullaire de la thyroïde (forme familiale): calcitonine

Surveillance :

↗ test à la Pentagastrine (Pg) -> apparentés porteurs de la mutation RET.

Dépistage



TMs in Screening asymptomatic subjects for Cancer

Marker or Test	Malignancy
FOBT	colorectal
PSA	prostate
CA 125	ovarian
VMA/HVA	neuroblastoma
AFP	Hepatocellular[1]
Pepsinogen	Gastrin[1]
HCG	Trophoblastic[2]

Dépistage

★ Cancers de la Prostate

Afin d'améliorer les performances du dosage du PSA, différents éléments ont été pris en compte

❶ La "densité" du PSA

❷ La vélocité du PSA

❸ L'ajustement de la valeur seuil en fonction de l'âge du patient

❹ Le ratio PSA libre / PSA total

5. PHI (Prostate Health Index)

6. Le temps de doublement

PCA3 urinaire (marqueur génique)

Dépistage

★ Cancers de la Prostate

PSA : spécificité de tissu, pas de cancer

- Corrélation PSA et volume de la prostate
  - » sécrétion par g de prostate :
    - tissu normal : sécrétion de 0,3 µg/L/g
    - tissu cancéreux : sécrétion de 3,5 µg/L/g
  - » index PSA/volume prostate (écho endorectale) : PSAD
    - N et HBP : 0,044 et Cancer : 0,581 ($p<0,002$)

❷ La vélocité du PSA

(Dépistage aussi)

- Valeur seuil supérieure à 0.75 ng/ml par an.
- Augmente la sensibilité du PSA pour le dépistage de 66 à 79% si PSA < 4 ng/ml.
- 3 tests en 18 mois au minimum
- de plus en plus utilisé car programme de dépistage dès 40 ou 45 ans

Carter JAMA 1997

Dépistage

★ Cancers de la Prostate

CANCER DE LA PROSTATE... NE PASSEZ PAS À UN DOIGT DU DIAGNOSTIC !

PHI (Prostate Health Index) **PHI =** $proPSA / FPSA \times \sqrt{PSA}$,

- a une **meilleure sensibilité** et **spécificité** que les PSA.
- Le phi offre les mêmes performances que le PCA3 pour orienter vers une 1ére biopsie les patients présentant un toucher rectal négatif et un PSA total entre 2 et 10 ng/ml.
- **Il permet de faire baisser 30 à 40 % les biopsies systématiques inutiles.**

Aide au diagnostic

- Chez des malades symptomatiques
  - CMT: calcitonine nodule avec TSH normale
  - Tumeurs germinales et trophoblastiques: hCG dimère et sous unités β libres (choriocarconome chez la femme)

Immunoglobuline monoclonale et myélome

- AFP: hépatomes malins
- Catécholamines: phéochromocytome, neuroblastomes
- Sérotonine, 5HIA : tumeurs carcinoïdes
- PSA : cancer de la prostate
- Calcitonine: cancer médullaire de la thyroïde (nodule thyroïdien)
- hCG : cancer testiculaire chez l'homme, choriocarcinome chez la femme.
- Ch A: indicateur du volume de la tumeur neuroendocrine.

Aide au diagnostic

Diagnosis of cancers based on tumor markers only

- In patients with underlying **liver cirrhosis**, if
  - **-alpha-fetoprotein [AFP] >200 µg/l**
  - **-if there is a hepatic mass of >2 cm in diameter in a patient with a cirrhotic liver**
  - **-characteristic findings on multiphase imaging**

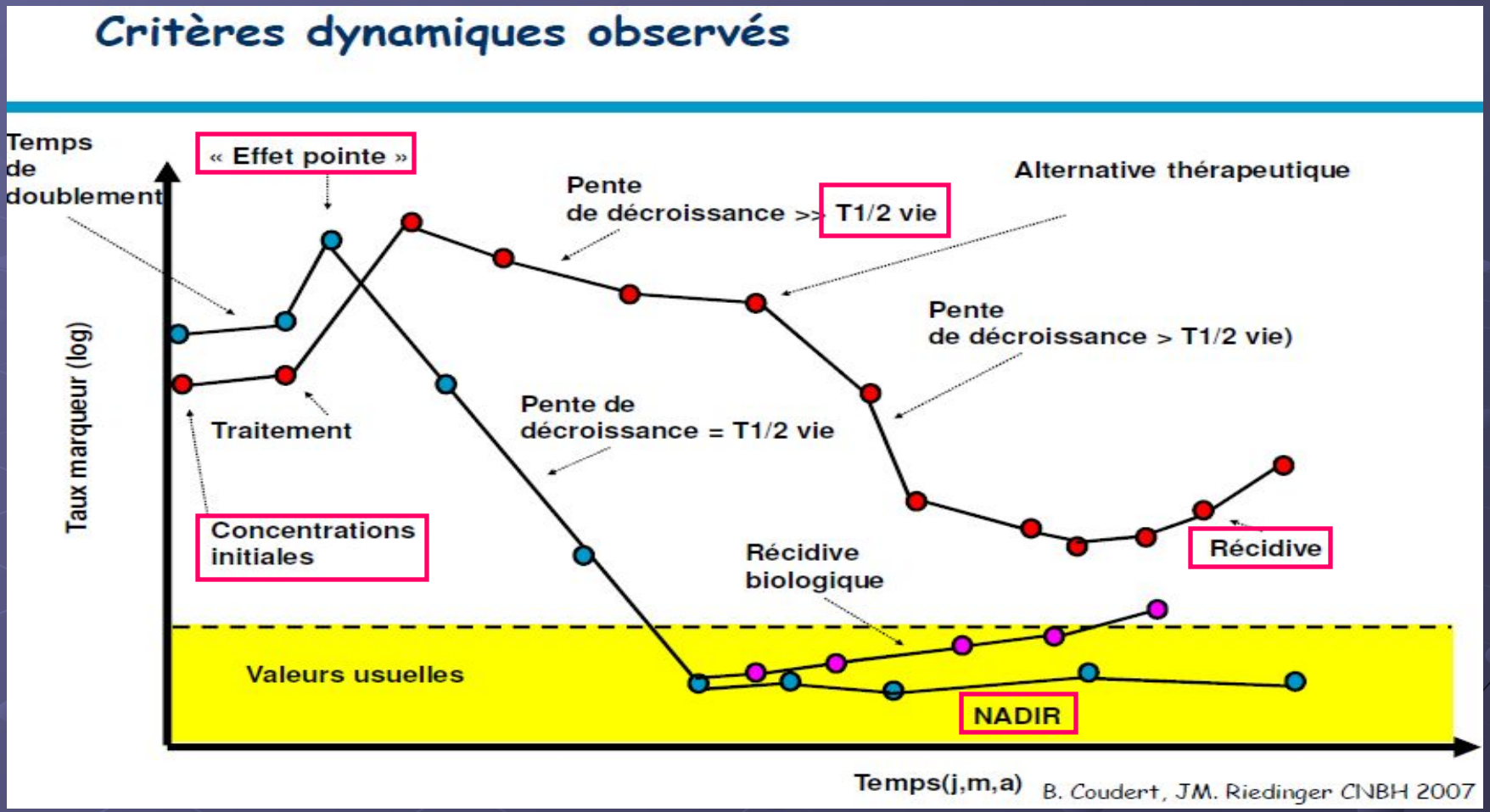
sufficient to establish a diagnosis of **hepatocellular carcinoma (HCC)** and a biopsy is not recommended.

recommended by the **National Academy of Clinical Biochemistry (NACB).**

- In male patients with a **testicular mass**, if
  - **-alpha-fetoprotein [AFP]** ↑
  - **-human chorionic gonadotropin [HCG]** ↑

alone or in combination, a biopsy is not needed

Suivi (cinétique des MT)



Des **outils informatiques** sont à la disposition des biologistes permettant une **analyse plus aisée des résultats**

Suivi (cinétique des MT)

⇨ valeur initiale, de « référence »

- **Appréciation de l'efficacité du traitement et de l'évolution de la maladie**
- **Détection des récidives**

prescrire un MT avant tout acte thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) pour définir le taux de base. (facteur pronostic)

Suivi (cinétique des MT)

⇨ Nadir

= concentration du marqueur la plus faible mesurée après l'institution du traitement

⇨indicateur de la maladie résiduelle (persistance d'un reliquat tumoral)

***le nadir est lui-même influencé par la nature du traitement. Le nadir du PSA, par exp, est généralement atteint entre un et trois mois après prostatectomie mais nécessite plusieurs mois supplémentaires après radiothérapie**

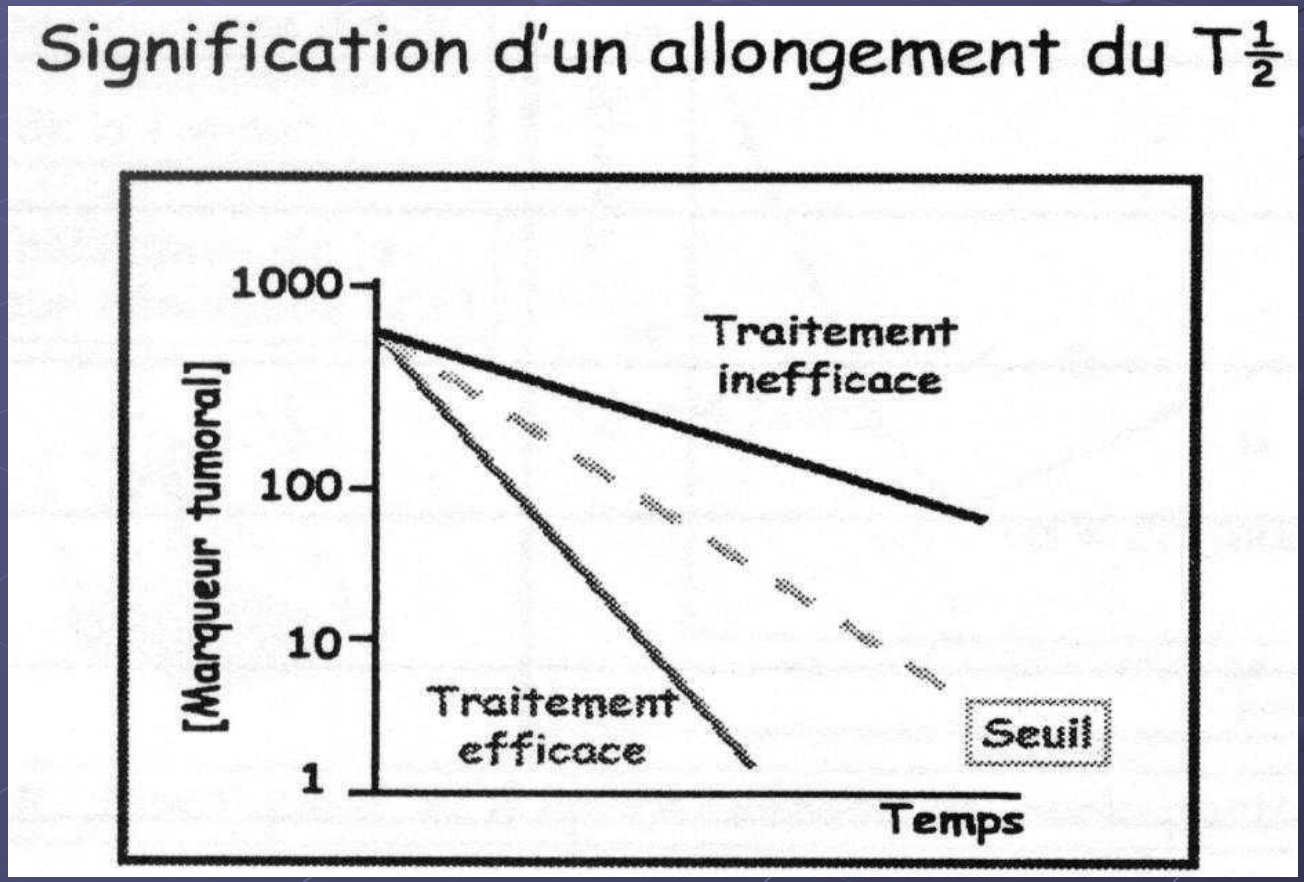
Les délais de prescription des MT sont tout d'abord, mensuels jusqu'à l'atteinte du nadir puis échelonnés trimestriellement, semestriellement et annuellement pour la surveillance

Suivi (cinétique des MT)

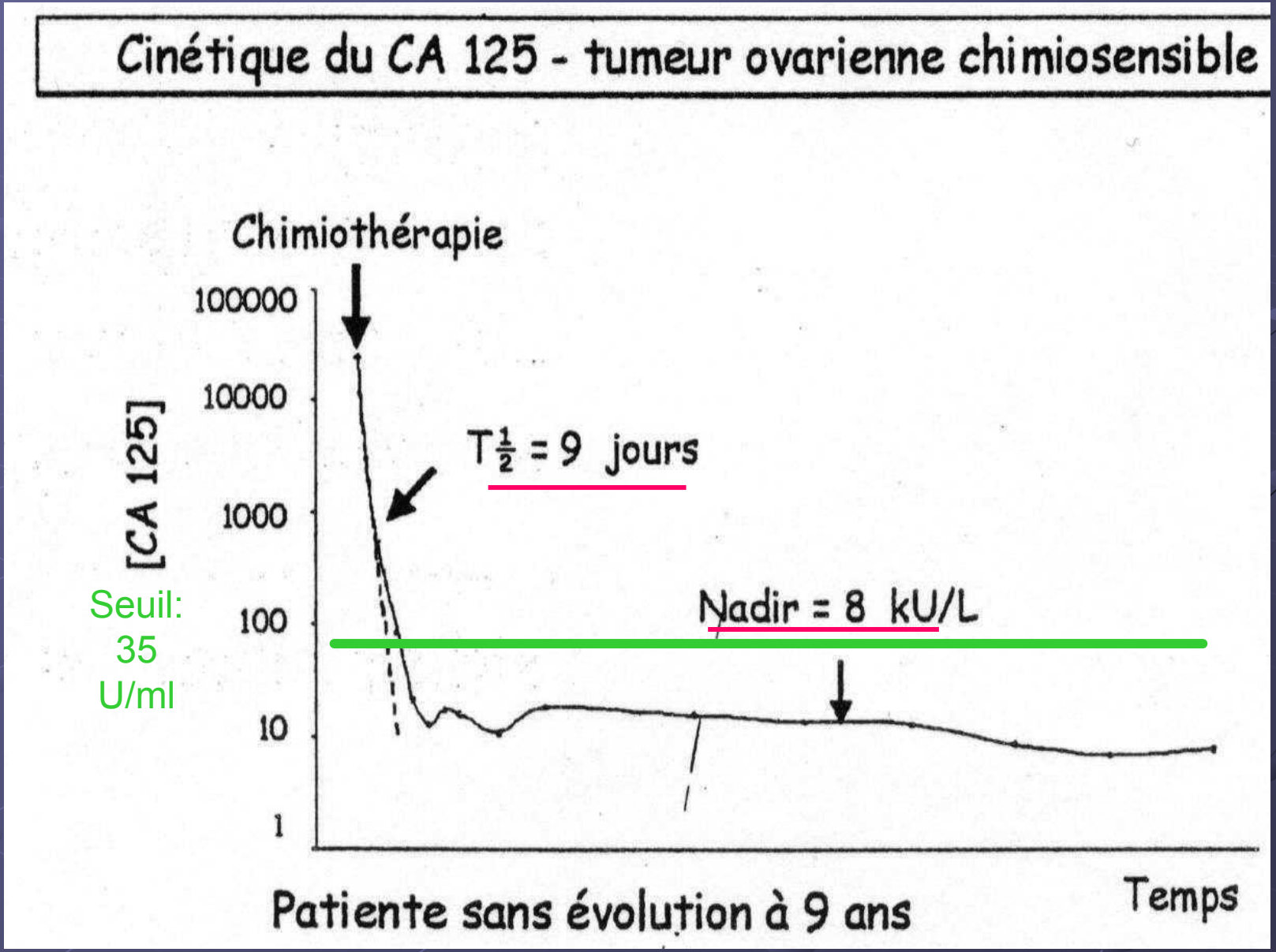
⇨ Temps de ½ vie apparente

= temps nécessaire au marqueur pour diminuer de moitié

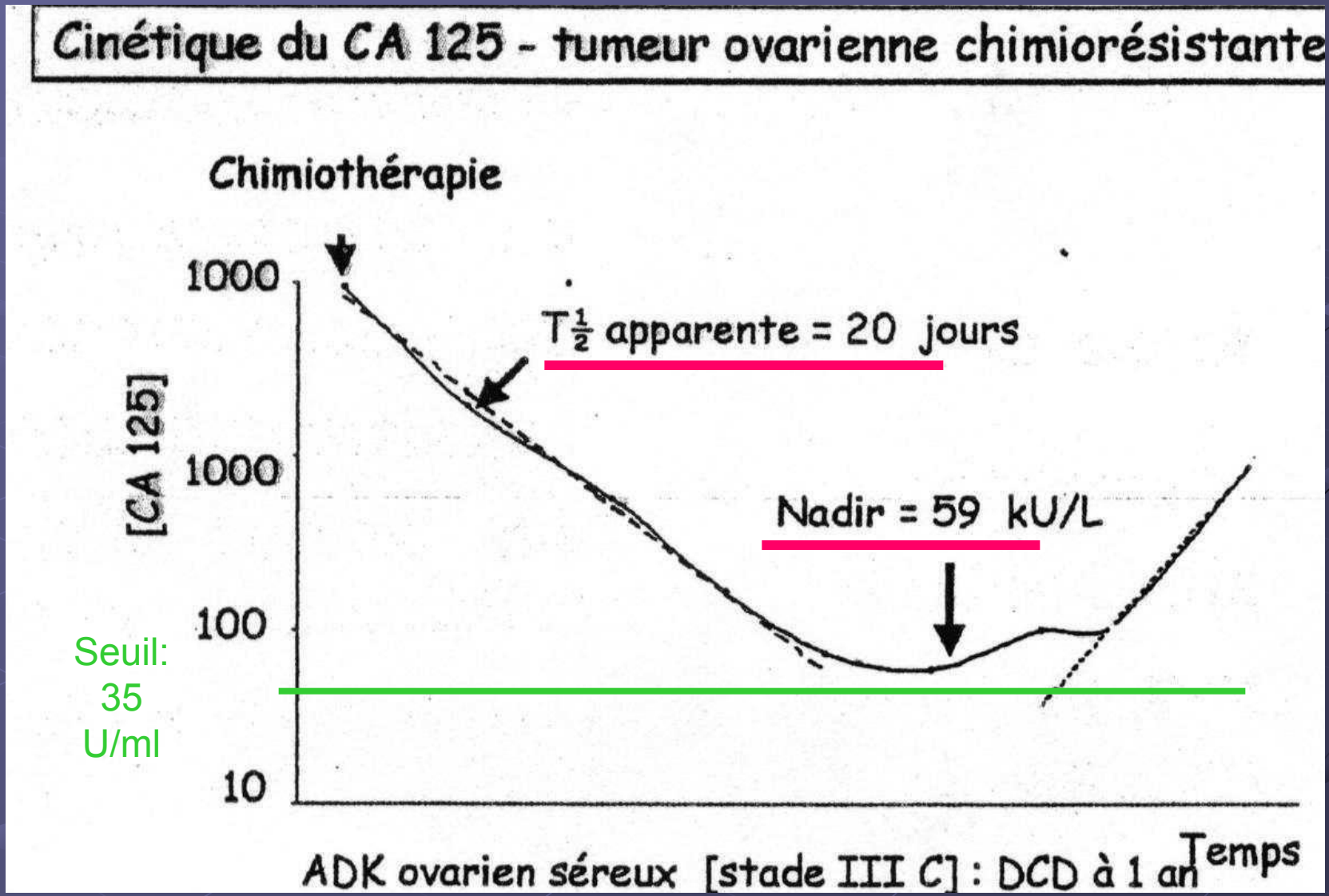
⇨ indicateur d'efficacité thérapeutique



Suivi (cinétique des MT)

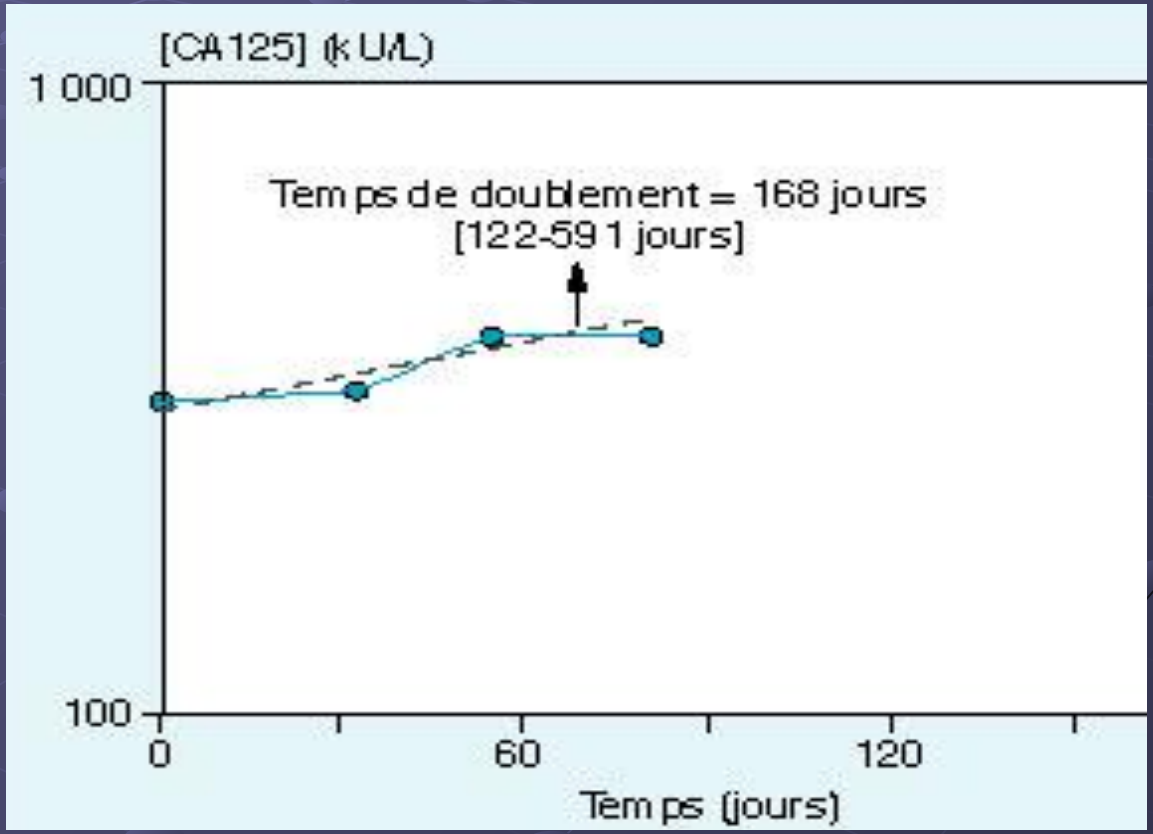


Suivi (cinétique des MT)



Temps de doublement (TD): temps pendant lequel le nombre de cellules tumorales a doublé

Mesure difficile



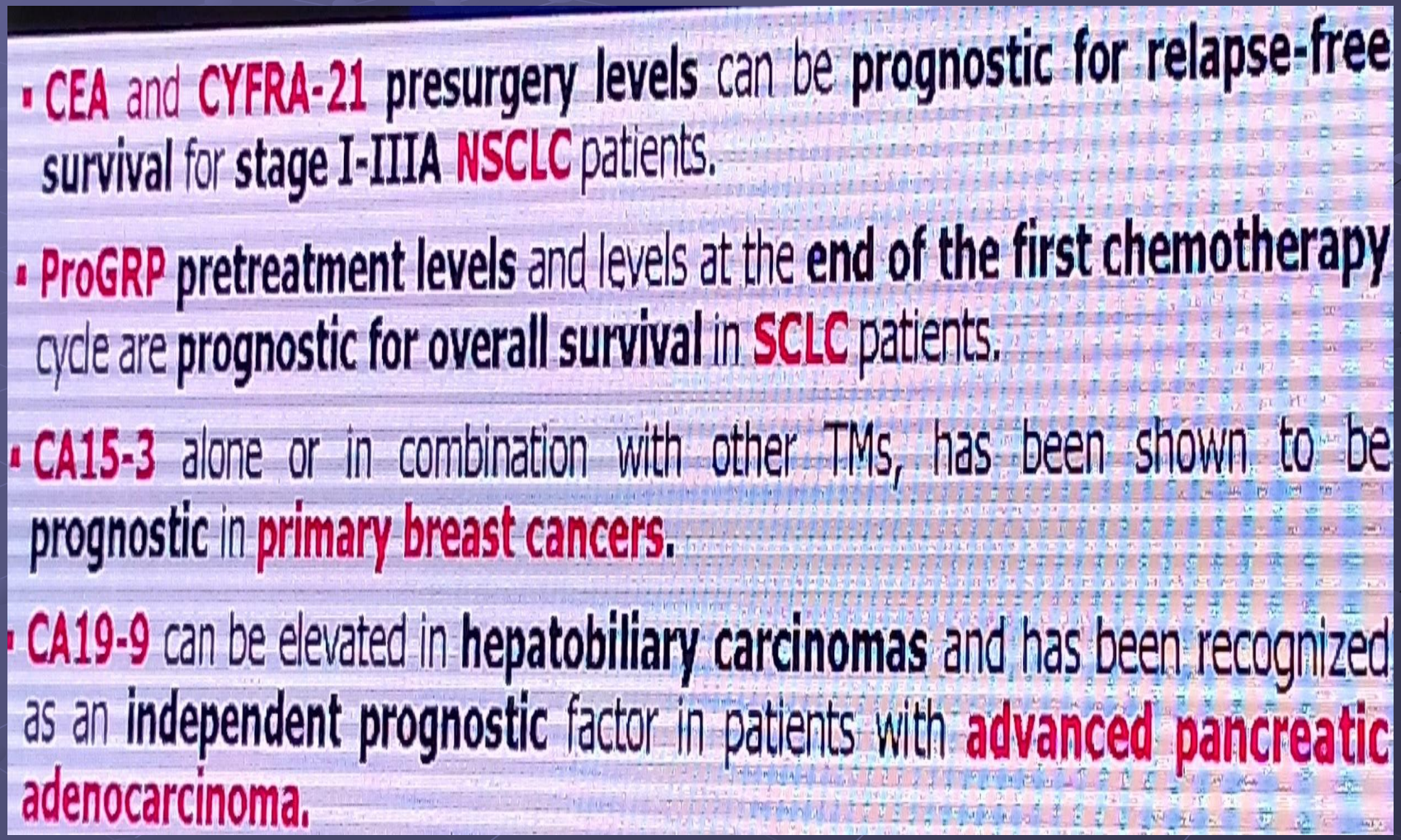
Suivi (cinétique des MT)

Détection des récidives :

Une ré-ascension, confirmée sur au moins 3 dosages et exponentielle après une phase de rémission signe une récidive

il ne s'agit donc plus d'interpréter un seuil ou une valeur

Pronostic


CEA and CYFRA-21 presurgery levels can be prognostic for relapse-free survival for stage I-IIIA NSCLC patients.
ProGRP pretreatment levels and levels at the end of the first chemotherapy cycle are prognostic for overall survival in SCLC patients.
CA15-3 alone or in combination with other TMs, has been shown to be prognostic in primary breast cancers.
CA19-9 can be elevated in hepatobiliary carcinomas and has been recognized as an independent prognostic factor in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma.

Pronostic

PRONOSTIC & AIDE À LA THÉRAPEUTIQUE

ACE préopératoire, ….

PSA dans le cancer de la prostate (>100 ng/ml prédictif de métastases osseuses)

Immunoglobuline et myélome

αFP, HCG et LDH dans les tumeurs germinales non séminomateuses de stade avancé

LDH dans les lymphomes

Conclusion

Bien connaître les limites des MT

- **Le marqueur idéal,** à la fois sensible et spécifique, n'existe pas **!**
- **Les MT,** hormis quelques exceptions, sont inadaptés pour le dépistage
- les MT sont des éléments essentiels pour évaluer l'efficacité thérapeutique, le suivi/surveillance des récidives précoces (Principales Indications)
- Les MT sont le plus souvent Combinés entre eux ou avec d'autres méthodes d'investigations pour améliorer leur interprétation.
- Respecter les règles de prescription des MT (utilisation raisonnée)
- Nouvelles technologies: cellules tumorales circulantes et ADN tumoral circulant (biologie moléculaire), Ac M contre les C tumorales…. → constituent des outils, très performants, de dépistage et du diagnostic du cancer.

Un Cours, Une Histoire !

Le Gastro, le Malade et sa Lésion endoscopique

شُكْرًا

tanmmirt/ merci